

## Estrategias terapéuticas actuales en el tratamiento del cáncer de ovario

### The current therapeutic strategies in ovarian cancer treatment

### Estratégias terapéuticas atuais no tratamento do câncer de ovário

Carmita Lemus-Valdés<sup>1</sup> , Alejandro Padrón-Albertus<sup>1\*</sup> 

<sup>1</sup> Universidad de La Habana. Facultad de Biología. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [alexpadron00@gmail.com](mailto:alexpadron00@gmail.com)

Recibido: 03-03-2023 Aprobado: 26-06-2023 Publicado: 21-07-2023

## RESUMEN

**Introducción:** el cáncer de ovario es uno de los tumores más frecuentes y letales entre las mujeres. Esto se debe a su detección en estados tardíos y al desarrollo de quimiorresistencia a la terapia estándar. El desarrollo de terapias dirigidas contra las propiedades distintivas de las células cancerosas y sus características habilitadoras ha surgido como una alternativa promisoriosa para el tratamiento de estos tumores. **Objetivo:** describir las actuales estrategias terapéuticas dirigidas contra las distintas capacidades de las células tumorales en el tratamiento del cáncer de ovario. **Método:** se realizó una búsqueda en las bases de datos ScienceDirect, Redalyc, Latindex, ResearchGate, PubMed, Elsevier, ClinicalTrials.gov, SpringerLink, LARVOL's CLIN, Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos, entre enero y abril de 2023. Se seleccionaron 50 artículos referentes al cáncer de ovario y las alternativas para su tratamiento. **Desarrollo:** se mencionaron los diversos factores que influyen

en la elección de terapias contra el cáncer de ovario. Se describieron las actuales dianas terapéuticas utilizadas en el tratamiento de esta neoplasia, así como el empleo de múltiples fármacos aprobados y en fases de estudio, y las combinaciones sinérgicas de los mismos. **Consideraciones finales:** actualmente existen disímiles opciones de tratamiento del cáncer de ovario. A pesar de que la eficacia clínica de los agentes dirigidos todavía está restringida a subtipos moleculares específicos y ningún ensayo ilustra un beneficio en la supervivencia general, son notorios los resultados alcanzados en el desarrollo de fármacos específicamente dirigidos contra la inestabilidad del genoma y angiogénesis sostenida.

**Palabras clave:** cáncer de ovario; cáncer epitelial de ovario; fármaco antitumoral; quimiorresistencia; terapia molecular dirigida

**ABSTRACT**

**Introduction:** ovarian cancer is one of the most common and lethal tumor in women. This happens as a result of late-stage cancer detection and an increased chemoresistance to standard therapy. The current development in therapies to kill the cancer cells and its spread tendencies has emerged as a key alternative to treat tumors.

**Objective:** to describe the current therapeutic strategies lead to confront different capabilities of tumor cells found in the ovarian cancer treatment. **Method:** a search of literature was carried out in the following databases ScienceDirect, Redalyc, Latindex, ResearchGate, PubMed, Elsevier, ClinicalTrials.gov, SpringerLink, LARVOL's CLIN, Cuban Public Registry of Clinical Trials, from January to April 2023. A total of 50 text concerning ovarian cancer subject and alternative for treatment were selected.

**Development:** the driving factors that promoted the use of ovarian cancer therapies were pointed out. The current therapeutic targets used in the treatment of this neoplasia were described, as well as the use of multiple approved drugs or in process of approval, including the synergistic drug combinations. **Final considerations:** there are a lot of options currently being implemented in ovarian cancer treatment. Despite clinical efficacy of targeted therapy, it's presented still restricted to specific molecular subtypes and none of the assays illustrated survival benefit in general; the results obtained in the process of drugs development specifically targeting genome instability and sustained angiogenesis have been remarkable.

**Keywords:** ovarian cancer; epithelial ovarian cancer; antitumor drugs; chemoresistance; molecular targeted therapy; therapeutic strategy

**RESUMO**

**Introdução:** o câncer de ovário é um dos tumores mais frequentes e letais entre as mulheres. Isso se deve à sua detecção em estágios tardios e ao desenvolvimento de quimiorresistência à terapia padrão. O desenvolvimento de terapias direcionadas contra as propriedades distintas das células cancerígenas e suas características facilitadoras surgiu como uma alternativa promissora para o tratamento desses tumores.

**Objetivo:** descrever as atuais estratégias terapêuticas dirigidas contra as diferentes capacidades das células tumorais no tratamento do câncer de ovário. **Método:** foi realizada uma busca nas bases de dados ScienceDirect, Redalyc, Latindex, ResearchGate, PubMed, Elsevier, ClinicalTrials.gov, SpringerLink, LARVOL's CLIN, Registro Público Cubano de Ensaio Clínicos, entre janeiro e abril de 2023. 50 artigos referentes ao câncer de ovário e as alternativas para o seu tratamento. **Desenvolvimento:** foram mencionados os vários fatores que influenciam a escolha das terapias contra o câncer de ovário. Foram descritos os atuais alvos terapêuticos utilizados no tratamento desta neoplasia, bem como o uso de múltiplas drogas aprovadas e em fase de estudo, e suas combinações sinérgicas.

**Considerações finais:** atualmente existem opções de tratamento dissimilares para o câncer de ovário. Apesar de a eficácia clínica dos agentes direcionados ainda estar restrita a subtipos moleculares específicos e nenhum ensaio mostrar benefício na sobrevivência global, são notáveis os resultados alcançados no desenvolvimento de fármacos direcionados especificamente contra a instabilidade do genoma e a angiogênese sustentada.

**Palavras-chave:** câncer de ovário; câncer epitelial ovariano; droga antitumoral; quimiorresistência; terapia molecular direcionada

**Cómo citar este artículo:**

Lemus-Valdés C, Padrón-Albertus A. Estrategias terapéuticas actuales en el tratamiento del cáncer de ovario. Rev Inf Cient. 2023; 102:4190. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.8148408>



## INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario (CO) es la neoplasia ginecológica más frecuente y mortal entre las mujeres. Este no constituye una sola patología, sino que se puede subdividir en subtipos histológicos que tienen diferentes factores de riesgo identificables, células de origen, composiciones moleculares, características clínicas y alternativas de tratamiento. Una de las principales características del CO es la ausencia de síntomas durante fases tempranas; por ello, los diagnósticos de estos tumores en estados avanzados se asocian con malos pronósticos.<sup>(1)</sup>

En general, los principales factores que aumentan el riesgo de CO de los diferentes subtipos histológicos incluyen: la edad (mayor incidencia en mujeres posmenopáusicas mayores de 65 años), la ovulación, la endometriosis, algunos tipos de quistes ováricos benignos, la obesidad y el elevado consumo de colesterol. Sin embargo, el factor de riesgo más importante para esta neoplasia es un historial familiar de cáncer de mama o CO; donde del 65 al 85 % de los tumores de ovario hereditarios se deben a mutaciones de la línea germinal BRCA (Breast Cancer Gene) y, entre el 10 y 15 % del total de casos de CO heredado, se asocia con pacientes portadoras de mutaciones en los genes de reparación de errores de emparejamiento responsables del síndrome de Lynch.<sup>(2)</sup>

La historia del CO se conoce científicamente desde hace más de 150 años. Durante este tiempo no ocurrieron cambios en su tasa de mortalidad, pero sí de su incidencia. En las últimas dos décadas ha habido solo pequeñas mejoras en la tasa de supervivencia general de cinco años. Si bien la tasa de supervivencia a los cinco años ha aumentado constantemente del 30 al 50 % con el uso de cisplatino, en total solo hay un aumento del 5 %, del 20 % al 25 % en mujeres con tumores avanzados.<sup>(3)</sup>

Para el año 2020, el número de casos nuevos de CO fue de 313 959 a nivel mundial, con alrededor de 207 252 muertes; entre estos nuevos casos se registraron en Cuba 7 761. Durante el año 2021, en este mismo país se registraron 333 casos de muerte por esta causa, con una mortalidad de 5,9 por cada 100 000 habitantes.<sup>(4,5)</sup>

A pesar de las múltiples estrategias de cirugía y quimioterapia de tratamiento estándar, la quimiorresistencia impide mejoras significativas en la tasa de supervivencia general. Por tanto, es necesario el estudio de las capacidades distintivas de las células cancerosas (señalización proliferativa sostenida, evasión de los supresores del crecimiento, resistencia a la muerte celular, inmortalidad replicativa, angiogénesis sostenida, activación de la invasión y la metástasis, reprogramación del metabolismo energético, evasión de la destrucción inmunológica, desbloqueo de la plasticidad fenotípica y senescencia celular) y sus características habilitadoras (inestabilidad del genoma, inflamación promotora de tumores, reprogramación epigenética no mutacional y microbiomas polimórficos) para comprender a profundidad las alteraciones genéticas y proteicas involucradas en la carcinogénesis, con el fin de desarrollar estrategias terapéuticas específicas para el CO.<sup>(6,7,8)</sup>

A partir de las elevadas tasas de mortalidad asociadas al CO y la resistencia a los tratamientos convencionales, se decidió realizar una revisión actualizada con el objetivo de describir las nuevas estrategias terapéuticas dirigidas contra las distintas capacidades de las células tumorales, así como las combinaciones sinérgicas de las mismas en el tratamiento del CO.



## MÉTODO

Se realizó una revisión bibliográfica mediante búsquedas electrónicas en las bases de datos ScienceDirect, Redalyc, Latindex, ResearchGate, PubMed, Elsevier, ClinicalTrials.gov, SpringerLink, LARVOL's CLIN, Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos, en el período de enero y abril de 2023.

Se emplearon los DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud): “Neoplasias Ováricas”; “Carcinoma Epitelial de Ovario”; “Antineoplásicos” y sus equivalentes en inglés: “Ovarian Neoplasms”, “Epithelial Ovarian Carcinoma”, “Antineoplastic Agents”. También se emplearon los términos “quimiorresistencia”; “terapia molecular dirigida”; así como sus traducciones al inglés: “chemoresistance”, “targeted molecular therapy”.

Se revisaron un total de 67 artículos y se seleccionaron 50 por su aporte bibliográfico a la presente investigación.

## DESARROLLO

### Estrategias de tratamiento

El CO es de naturaleza heterogénea. Dentro de esta patología se incluyen tres tipos histológicos fundamentales: epitelial, germinal y estromal. La mayoría de los casos se incluyen dentro de los tumores epiteliales y, a su vez, estos se componen de varios subtipos histológicos que se caracterizan por diferentes apariencias microscópicas y antecedentes biológicos y genéticos.<sup>(9,10)</sup>

Dentro de los subtipos de cáncer epitelial de ovario (CEO) se encuentran: el seroso, que puede ser de alto grado (CEO-SAG) o bajo grado (CEO-SBG); endometriode (CEO-E); células claras (CEO-CC) y mucinoso (CEO-M). Estos tumores se clasifican en carcinomas de tipo I y de tipo II. Los tumores de tipo II se relacionan comúnmente con una mayor tasa de mortalidad que los de tipo I, lo cual se debe a que sus diagnósticos se realizan en etapas más avanzadas y presentan mayor inestabilidad genética, relacionada con un gran porcentaje de mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2 y la pérdida de la función TP53.<sup>(11,12)</sup>

La heterogeneidad observada entre las distintas neoplasias de ovario, cuyos subtipos histológicos también difieren entre los grupos raciales y étnicos, se extiende a varios desenlaces clínicos de la enfermedad; es decir, pacientes con diversos subtipos histológicos responden de diferentes maneras a los mismos tratamientos y presentan pronósticos distintos. Además, las estrategias terapéuticas para los diferentes tipos de CO dependen de sus etapas patológicas, donde la detección temprana provee mejores opciones de tratamiento. En este sentido, los biomarcadores tienen un papel fundamental. Dicho esto, es necesario caracterizar mejor estas diferencias, encontrar biomarcadores confiables y desarrollar terapias dirigidas apropiadas.



Entre los biomarcadores más utilizados en las últimas décadas se encuentran el antígeno de cáncer-125 (CA125) y la proteína 4 del epidídimo humano (HE4), cuya combinación parece tener un pronóstico de malignidad más riguroso que cualquiera de los dos por individual. También, recientemente, se demostró el beneficio potencial del uso de exosomas de la orina, suero, plasma o ascitis como biomarcadores. Los exosomas derivados del CO pueden contener múltiples moléculas relacionadas con el desarrollo y progresión del tumor, entre ellas: la molécula de adhesión celular epitelial (EpCAM), la cual se asocia con la proliferación de células epiteliales durante la tumorigénesis; y la CD24, cuya sobreexpresión indica un aumento de la tasa de invasión, un mal pronóstico y una reducción de la tasa de supervivencia de las pacientes con CO.

Además, en los exosomas se encuentran niveles altos de moléculas de ARN no codificante que constituyen promisorios biomarcadores no invasivos de CO. Dentro de ellos, los micro-ARN (miARN) presentan elevada especificidad en la regulación génica postranscripcional y una estabilidad a lo largo del tiempo tras el aislamiento del plasma. Así, el aumento de los miARN-552 y miARN-216a, se asocia con una supervivencia deficiente de los pacientes, mientras que algunos miembros de la familia miARN-200 (miR-200a, miR-200b y miR-200c) aumentan significativamente en mujeres con CEO-S.<sup>(13)</sup>

Hoy el tratamiento estándar para el CO es la citorreducción quirúrgica máxima seguida de quimioterapia basada en platino. Después de la cirugía, los pacientes son tratados con regímenes intravenosos de platino/taxano. En etapas avanzadas, a menudo no es posible la citorreducción completa debido fundamentalmente a la incautación del mesenterio del intestino delgado y las lesiones en el hilio hepático. Los pacientes con lesiones inoperables o debido a un estado funcional deficiente, se tratan primero con quimioterapia de inducción (neoadyuvante). Después de tres ciclos de quimioterapia si hay una respuesta al tratamiento se puede realizar la cirugía de reducción de intervalo seguida con la quimioterapia.<sup>(14,15,16)</sup>

Sin embargo, actualmente también hay medicamentos nuevos en desarrollo y probados en el tratamiento del CO. Estos se dirigen contra el vasto catálogo de cambios fisiológicos que se traducen en características habilitadoras y nuevas capacidades adquiridas durante el desarrollo del tumor. En este contexto, un grupo específico de propiedades capacitantes y características habilitadoras de las células tumorales desempeña un papel más notable en la progresión de CO en comparación con el resto.<sup>(6)</sup>

### **Inestabilidad del genoma**

La inestabilidad del genoma es una característica habilitadora que desempeña un papel crucial tanto en la carcinogénesis como en la progresión tumoral, dado que genera la diversidad genética típica de las células tumorales. En los casos de CEO-SAG son frecuentes las mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2 y una proporción relevante de pacientes con CEO-SAG esporádicos comparten características del fenotipo BRCAness. En estos pacientes con deficiencia de recombinación homóloga debido a mutaciones de los genes BRCA con pérdida de su función hay una mayor confianza en la vía de reparación de cadena sencilla de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP).



Es por ello que el panorama del tratamiento del CO se transformó en 2014 con la primera aprobación de los inhibidores de PARP, los cuales aprovechan las mutaciones BRCA y las deficiencias de la respuesta al daño del ADN (ácido desoxirribonucleico). La inhibición de PARP conduce a la inhibición de la reparación de rupturas de ADN monocatenario por escisión de bases, por lo que estas rupturas de simple cadena se pueden convertir en roturas de doble cadena, que son tóxicas para las células y, que a su vez, pueden ser reparadas mediante recombinación homóloga. Sin embargo, en células tumorales con deficiencia en la recombinación homóloga no se pueden reparar las rupturas de doble cadena, lo que conduce a un daño masivo en el ADN y a la muerte celular por apoptosis.<sup>(15,17,18)</sup>

Los inhibidores de PARP se desarrollaron inicialmente como terapia de mantenimiento en pacientes con respuesta parcial o completa sostenida después de la quimioterapia basada en platino para la enfermedad recurrente. La notable mejora en la supervivencia libre de progresión (SLP) en tres ensayos aleatorizados de fase III llevó a la aprobación regulatoria de niraparib, olaparib y rucaparib como terapia de mantenimiento para el CO recurrente sensible al platino.<sup>(18)</sup>

En el entorno de mantenimiento, el ensayo SOLO-1 comparó olaparib de mantenimiento (hasta 2 años o más en pacientes con respuesta parcial a los 2 años) con placebo en pacientes recién diagnosticados de CO avanzado con una mutación BRCA1 y/o BRCA2. Todos, excepto 3 pacientes, tenían mutaciones de la línea germinal BRCA1/2. La mayoría de los pacientes (82 %) no mostraron evidencia de la enfermedad después de la quimioterapia y se observó un nivel normal de antígeno de cáncer-125 (CA-125), así como un buen estado funcional. Sin embargo, una limitación a la aplicabilidad general de los resultados de SOLO-1 es la restricción de elegibilidad a pacientes con tumores con mutación BRCA.<sup>(18)</sup>

Niraparib es un inhibidor oral de PARP-1 y PARP-2 que se probó en estudios preclínicos para inducir letalidad sintética en tumores con pérdida de las funciones PTEN y BRCA1 o BRCA2. Los estudios clínicos mostraron que niraparib mejoró significativamente la SLP en pacientes con CO recurrente sensible al platino, independientemente de la mutación BRCA o del estado de deficiencia de recombinación homóloga, aunque su eficacia fue máxima en pacientes con mutaciones BRCA. Por su parte, rucaparib es un inhibidor de PARP que se basa en moléculas pequeñas que se administra por vía oral. Este último se probó como tratamiento de mantenimiento para pacientes sensibles al platino y se observó un aumento significativo de la SLP.<sup>(15,18,19)</sup>

Por su parte, la hipermetilación global de las islas CpG asociadas a promotores es otro de los factores relacionados con la inestabilidad del genoma. Esto se debe al silenciamiento de genes importantes para la homeostasis celular, como los genes supresores de tumores. La metilación del ADN induce una estructura de cromatina represiva y muy unida, que puede reducir la expresión de genes implicados en la reparación del ADN, la apoptosis, la diferenciación, la resistencia a los fármacos, la angiogénesis y la metástasis. En consecuencia, la pérdida extensa de hipermetilación de CpG en el cáncer de ovario se correlaciona con la inhibición del crecimiento de las células cancerosas.



La reacción de metilación del ADN es catalizada por la familia de enzimas ADN metiltransferasa (DNMT), por lo que los inhibidores de la ADN metiltransferasa (DNMTi) pueden conducir a la reexpresión de los genes supresores de tumores silenciados. Estos DNMTi han tenido éxito en el tratamiento del CO quimiorresistente, restaurando la sensibilidad al platino en pacientes refractarias a la quimioterapia estándar.<sup>(20)</sup>

La decitabina es un DNMTi que sensibiliza a las pacientes con CO a la terapia basada en platino. La hipometilación del ADN causada por la decitabina se correlaciona con un buen resultado clínico y un buen pronóstico. Bajo este concepto, Esim, *et al.*<sup>(20)</sup> desarrollaron un sistema de nanopartículas recubiertas de lípidos sensibles al pH que se cargó conjuntamente con carboplatino y decitabina para modular la resistencia al platino. Estos estudios demostraron que el efecto citotóxico del carboplatino se logró a dosis significativamente más bajas en células de CO sensibles y resistentes al platino. Además, la confirmación de la apoptosis por caspasas y de PARP en ambas células apoyó firmemente la eficacia del sistema de nanopartículas. En particular, las nanopartículas cargadas con ambos fármacos condujeron a la reexpresión de MLH1 en células de CO resistentes, lo que puede atribuirse a una mayor sensibilidad a los fármacos en las células.

También se ha demostrado que la decitabina altera el estado de metilación del antígeno tumoral NY-ESO-1, lo que podría permitir una mayor expresión de este objetivo conocido para la inmunoterapia. La decitabina, además, afecta las vías conocidas por promover la progresión tumoral, como la vía de señalización *sonic hedgehog* (Hh) y el factor de crecimiento transformante- $\beta$  (TGF- $\beta$ ). La hipometilación causada por la decitabina aumenta la expresión de los antagonistas de Hh y altera la expresión de TGF- $\beta$ , lo que resulta en una mejor respuesta a la terapia con platino.<sup>(20)</sup>

### **Aumento de la señalización proliferativa**

Podría decirse que el rasgo fundamental de las células cancerosas implica su capacidad para mantener la proliferación crónica. En este sentido, se destaca el papel de receptores de la superficie celular, los cuales proceden a emitir señales a través de vías de señalización intracelular ramificadas que regulan la progresión del ciclo celular, así como el crecimiento celular. Se conoce que HER2 se sobreexpresa en el CEO. Por tal razón, se probaron distintos inhibidores de estos receptores en la terapia contra el CO, como erlotinib, cetuximab y lapatinib. Sin embargo, ninguno mostró resultados prometedores en los ensayos clínicos debido a la resistencia tumoral mediada por la vía PI3K a través de la activación de p38 MAPK y la consiguiente reparación del ADN. De ahí, que la inhibición de estos receptores junto a la inhibición de p38 MAPK o de la reparación del ADN podría mejorar la eficacia del tratamiento mediado por HER en el CO.<sup>(7,15,21)</sup>

Por su parte, el receptor de folato alfa (FR $\alpha$ ), que en condiciones fisiológicas está presente solo en algunos epitelios polarizados y su expresión está estrictamente confinada a la superficie celular apical/luminal, es sobreexpresado en tumores de origen epitelial; donde pierde su localización polarizada y está presente en toda la superficie celular. Para el caso de los cánceres de ovario serosos, se estima que más del 80 % muestra expresión de FR $\alpha$ , lo que constituye un objetivo terapéutico prometedor mediante el uso de anticuerpos específicos.



En otro orden, farletuzumab, un anticuerpo monoclonal (AcM) humanizado con alta afinidad por FR $\alpha$ , ejerce su actividad antitumoral mediante diversos mecanismos: la promoción de la lisis de las células tumorales por citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos o citotoxicidad dependiente del complemento, inducción de autofagia sostenida, e inhibición de la interacción entre FR $\alpha$  y la quinasa Lyn. Estos mecanismos llevan a cabo una reducción de la señalización del crecimiento intracelular. Sin embargo, los resultados de los ensayos para medir la efectividad del tratamiento de farletuzumab con carboplatino y taxano en pacientes con CO sensibles al platino no fueron significativos.<sup>(16,22,23)</sup>

También, recientemente se desarrolló una nueva generación de AcM conocidos como anticuerpos conjugados a fármacos (ACF). Estos se componen por tres elementos: AcM, fármaco citotóxico y un enlace escindible que permite la conjugación de ambos. El AcM permite el reconocimiento específico de los antígenos sobreexpresados en los tumores. Posterior a su unión, el complejo ACF-antígeno se introduce en la célula mediante endocitosis e inicia la degradación lisosomal. Como consecuencia de la escisión enzimática, el agente citotóxico es liberado dentro de los tumores, desencadenando la muerte del mismo mediante diversos mecanismos. Mirvetuximab soravtansine (MIRV) y Upifitamab rilsodotin (UpRi) son ejemplos de ACF específicos para FR $\alpha$  y la proteína transportadora de fosfato dependiente de sodio (NaPi2b) sobreexpresada en CEO-SAG, respectivamente conjugados a moléculas de unión a la tubulina que inhiben la polimerización de los microtúbulos, lo que da como resultado la detención de la fase G2/M y la apoptosis de las células tumorales.

MIRV demostró en el ensayo de fase II SORAYA una actividad antitumoral consistente clínicamente significativa y una tolerabilidad y seguridad favorables en pacientes con CEO resistente al platino, mientras que UpRi en el ensayo NCT03319628 de fase Ib/II demostró una alentadora actividad antitumoral como agente único y un perfil de tolerabilidad favorable en pacientes muy tratados previamente con CO resistente a este metal en cuestión. Conjunto a este principio se desarrollan actualmente múltiples ensayos de potencial aplicación en el tratamiento de CO.<sup>(24,25)</sup>

La vía de señalización PI3K/AKT/mTOR regula múltiples procesos y características de las células tumorales, tales como: el ciclo celular, la supervivencia celular, la desregulación del metabolismo energético, la angiogénesis y la inestabilidad del genoma. Estudios de inmunohistoquímica demostraron que esta vía se activa en aproximadamente la mitad de los CEO-SAG y las alteraciones genéticas son más comunes en el CEO-CC y el adenocarcinoma endometriode. Por tanto, la vía de señalización PI3K/AKT/mTOR constituye un objetivo terapéutico para el CO.

Inhibidores alostéricos de mTOR, como temsirolimus, y derivados de rapamicina como everolimus, pueden inhibir predominantemente la función de mTORC1, lo cual induce apoptosis y detención del ciclo celular en la fase G1. Se realizaron varios estudios para evaluar la eficacia de estos como monoterapia para el CEO; sin embargo, no se han obtenido resultados prometedores. Si bien hasta ahora ningún inhibidor de la vía PI3K/AKT/mTOR llegó aún a la clínica para el tratamiento del CO, varios compuestos que tienen el potencial de restaurar la sensibilidad al platino y mejorar los resultados clínicos para los pacientes están bajo evaluación y en varias fases de ensayos clínicos.<sup>(26,27,28,29)</sup>



La vía de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) de Ras/Raf/MEK/ERK media las respuestas celulares a diferentes señales de crecimiento y con frecuencia está desregulada en el cáncer, ya sea por mutaciones genéticas o porque la vía se activa de manera constitutiva. Debido a que MEK1 y MEK2 están estrechamente relacionados con la cascada de transducción de señales Ras/Raf/MEK/ERK, la inhibición de MEK1/2 se considera una importante diana terapéutica para indicaciones oncológicas. En este sentido, se inserta selumetinib como potente inhibidor no competitivo de ATP y altamente específico para MEK1/2, el cual mostró un control de la enfermedad del 63 % y una tasa de respuesta del 15 % en un ensayo de fase II en pacientes con CEO-SBG recurrente.<sup>(30)</sup>

Dentro de este tipo de inhibidores también se encuentra pimasertib, el cual se une selectivamente a MEK1/2, evitando la activación de proteínas efectoras y factores de transcripción dependientes de MEK1/2, lo que conduce a la inhibición de la señalización celular mediada por factores de crecimiento y proliferación de células tumorales. Pimasertib ha sido evaluado en terapias combinadas con otros fármacos antitumorales, fundamentalmente con inhibidores PI3K.

Arend, *et al.*<sup>(31)</sup> realizaron un estudio para comparar la combinación de pimasertib y un inhibidor de PI3K (SAR245409) con pimasertib solo en el CEO-SBG o en el CEO-SBG irsecable recurrente. Los resultados demostraron que, en el caso de la población seleccionada, la respuesta a pimasertib solo sugiere que la inhibición de MEK podría usarse como un método de tratamiento alternativo a la quimioterapia citotóxica en esta población. Además, pimasertib solo fue tan eficaz como la combinación.

### **Evasión de supresores del crecimiento**

Las células cancerosas también deben eludir poderosos programas que regulan negativamente la proliferación celular; muchos de estos programas dependen de las acciones de los genes supresores de tumores. Uno de los supresores de tumores prototípicos codifica la proteína TP53. Se han identificado mutaciones patógenas de TP53 en el 97 % de los casos de CEO-SAG. Las proteínas p53 mutantes sin sentido (mutp53) se acumulan a niveles muy altos en los núcleos de las células tumorales y no solo pierden su función supresora de tumores, sino que a menudo adquieren nuevas funciones oncogénicas para impulsar activamente una mayor proliferación, capacidad metastásica y quimiorresistencia.

Debido a su conformación aberrante, las proteínas mutp53 dependen del soporte de plegamiento permanente de Hsp90, una maquinaria chaperona multicomponente inducida por el cáncer de la familia del choque térmico. Esta interacción estable entre mutp53 y Hsp90 protege a mutp53 de la degradación por sus ligasas de ubiquitina E3 MDM2 y CHIP y es en gran parte responsable de la acumulación de mutp53, específicamente en las células tumorales. La inhibición farmacológica de la ATPasa Hsp90 central de la maquinaria destruye el complejo entre Hsp90 y mutp53, liberando así mutp53 e induciendo su degradación. Por tanto, los inhibidores de Hsp90 tienen un fuerte potencial en la terapia antitumoral.<sup>(7,32,33)</sup>



Ganetespib es el inhibidor de Hsp90 clínicamente más avanzado aplicado en más de 1 600 personas (pacientes y voluntarios sanos) a lo largo de los estudios, el cual además carece de las toxicidades oculares y hepáticas que son comúnmente asociadas a este tipo de inhibidores. Ganetespib mostró un efecto sinérgico en su combinación con paclitaxel en pacientes con CO resistente al platino en un estudio en fase I, lo que constituye la base para estudios más avanzados de este tratamiento.<sup>(33)</sup>

Otro compuesto biológico dirigido contra el antígeno derivado de p53 utilizado en el tratamiento de pacientes con tumores malignos metastásicos progresivos es ALT-801, el cual fue bien tolerado y provocó una respuesta antitumoral clínica con producción de IFN-gamma y títulos de anticuerpos.<sup>(34)</sup>

### **Evasión de la destrucción inmunológica**

La evidencia acumulada sugiere que las células del CO tienen la capacidad de escapar del sistema inmunológico, lo que favorece un sistema altamente inmunosupresor en la cavidad peritoneal a través de interacciones entre las células tumorales y las células inmunitarias del huésped en el microambiente tumoral. Con base en esto, la manipulación de los puntos de control inmunitario se convirtió en la revolución moderna de la inmunoterapia contra el cáncer. En condiciones fisiológicas distintas proteínas de control inmunitario estimulan o bloquean la actividad de los linfocitos T para regular el equilibrio entre la respuesta inmunitaria y la tolerancia.

Los receptores de punto de control como la proteína 4 asociada a los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) y la proteína 1 de muerte celular programada (PD-1) actúan para reducir las respuestas autoinmunes contra los tejidos propios. En los pacientes con cáncer, su actividad a menudo aumenta, lo que da como resultado una inmunidad anticancerígena natural alterada. La razón fundamental detrás del uso de inhibidores de puntos de control inmunitario es desbloquear las respuestas antitumorales. Se estima que más de la mitad de los CEO-SAG representan un patrón de resistencia inmunitaria adaptativa y que es probable respondan a los inhibidores del punto de control inmunitario, mientras que en otros tipos histológicos este fenotipo es menos frecuente (alrededor del 25 % en CEO-CC y CEO-M).<sup>(15)</sup>

Dentro de las estrategias terapéuticas más empleadas para la inhibición de los puntos de control inmunitario en el CEO se encuentran los AcM. Los AcM anti-CTLA-4 más estudiados en el CO avanzado/recurrente han sido ipilimumab y tremelimumab, con resultados insatisfactorios. En el ensayo NCT01611558 de fase II con ipilimumab, 38 de 40 pacientes no completaron el tratamiento debido a toxicidad grave o muerte. Sin embargo, estudios recientes sugieren que la combinación con inhibidores de PARP parece ser tolerada e induce respuestas antitumorales. En el caso de tremelimumab, se probó su combinación con olaparib en pacientes diagnosticados de CO con mutaciones en los genes BRCA en el ensayo NCT02571725 de fase I, observándose un buen perfil de seguridad y una disminución del tamaño del tumor después de tres ciclos.<sup>(35)</sup>



Pembrolizumab es un AcM humanizado de alta afinidad, dirigido a PD-1, que demostró una actividad antitumoral robusta y un perfil de seguridad favorable en múltiples tipos de tumores. Se han desarrollado estudios para evaluar el perfil de eficacia y seguridad de este AcM en el tratamiento del CO. Dentro de ellos, la monoterapia con pembrolizumab fue evaluada en KEYNOTE-100, un estudio de fase II para pacientes con CO recurrente avanzado. Dicho estudio demostró que las respuestas a pembrolizumab fueron bastante duraderas en un subconjunto de pacientes y hubo una tendencia hacia una mejor tasa de respuesta en el CEO-CC.

La tasa de respuesta objetiva fue baja (8 %), esta eficacia mínima podría atribuirse en parte a la falta de infiltración de células T tumorales en ciertos pacientes y a la alta inmunosupresión local constituida por células tumorales, células T reguladoras y células mieloides inductoras de tolerancia. A pesar de esto, los resultados señalan que una población con una puntuación positiva combinada  $\geq 10$  puede beneficiarse en cierta medida de pembrolizumab como monoterapia después del tratamiento con quimioterapias estándar.<sup>(36)</sup>

Nivolumab, otro AcM anti-PD-1, también se ha probado como agente único en pacientes con CO resistente al platino. En el ensayo UMIN00005714 de fase II nivolumab mostró una eficacia clínica alentadora; sin embargo, el 10 % de los pacientes experimentaron graves efectos adversos relacionados con el tratamiento y el 11 % interrumpieron el tratamiento principalmente debido a trastornos tiroideos. Ante este panorama, el estudio NRG-GY003 en fase II comparó la eficacia de la administración de nivolumab solo o combinado con ipilimumab. Los resultados de este último concluyeron que la combinación seguida de mantenimiento con nivolumab se asocia con una tasa de respuesta superior y una mejoría en la SLP en comparación con nivolumab solo, además de que los niveles de toxicidad fueron manejables. Sin embargo, estos beneficios se reportaron en la minoría de los pacientes y se observó una corta duración de la SLP.<sup>(35,37)</sup>

Asimismo, TGF- $\beta$  constituye una diana terapéutica en el tratamiento del CO. Esto se debe a que su sobreexpresión le confiere un papel inmunosupresor potente dentro del microambiente tumoral que afecta la actividad de las células dendríticas y asesinas naturales, la producción de citoquinas y la función de las células T. El potencial de la inmunoterapia para anular el efecto del TGF- $\beta$  en el entorno del CO avanzado es un área actual de investigación, donde se inserta trabedersen como una terapia sintética de oligonucleótidos antisentido de TGF- $\beta 2$ . Dicho esto, se han desarrollado modelos preclínicos para estudiar la tolerabilidad y la eficacia de trabedersen en combinación con paclitaxel. Estudios recientes demostraron que la combinación es bien tolerada, reduce significativamente la carga tumoral y aumenta la supervivencia general en comparación con paclitaxel solo.<sup>(38)</sup>

### Resistencia a la muerte celular

Las células tumorales han desarrollado una variedad de estrategias para limitar o eludir la apoptosis. La más común es la pérdida de la función supresora de tumores TP53, un sensor de daño crítico del circuito que induce la apoptosis. Alternativamente, los tumores pueden lograr fines similares al aumentar la expresión de reguladores antiapoptóticos (Bcl-2, Bcl-XL) o de señales de supervivencia (Igf1/2). Por lo tanto, los esfuerzos de investigación actuales se centran en la identificación de las moléculas capaces de restaurar la apoptosis en las células cancerosas sin afectar a las células sanas cercanas.<sup>(39)</sup>



Navitoclax es un inhibidor de Bcl-2, Bcl-XL y Bcl-w crucial para la vía mediada por Bcl. Este inhibidor imita la interacción del dominio BH3 de las proteínas Bad con la familia de proteínas Bcl-2 que provoca la apoptosis. La combinación de navitoclax con quimioterapia ha sido evaluada observándose un efecto sinérgico prometedor. Estudios posteriores examinaron los efectos de esta combinación en células de CO resistentes a los medicamentos *in vitro* y en modelos de xenoinjerto, demostrándose que navitoclax, a pesar de inhibir el crecimiento con baja potencia, sensibilizó las células a la citotoxicidad del carboplatino al inducir una apoptosis más rápida. Esta evidencia sugiere que navitoclax puede mejorar la eficacia de los medicamentos de quimioterapia en las células de CO. Sin embargo, el estudio MONAVI-GINECO en fase II de navitoclax como monoterapia en mujeres fuertemente previamente tratadas por CEO recurrente demostró que el fármaco tiene una actividad deficiente que no se correlacionó con la expresión de Bim, Mcl-1 y P-ERK.<sup>(39,40)</sup>

Otro mecanismo que permite a las células cancerosas evadir la apoptosis es la sobreexpresión de proteínas inhibidoras de la apoptosis (IAP). Es por ello que actualmente se prueba en ensayos clínicos como monoterapia y en combinación con diferentes fármacos quimioterapéuticos los miméticos del segundo activador mitocondrial de caspasa (SMAC), que son los antagonistas de IAP más utilizados.

Birinapant es un mimético de SMAC muy potente, conocido por atacar cIAP1/2 y XIAP. El resultado del ensayo clínico NCT01681368, que probó birinapant como monoterapia en cánceres avanzados de ovario, trompas de Falopio y peritoneal, ha demostrado su tolerabilidad de manera dependiente de la dosis, aunque no se encontró que sea eficaz como agente único. Singh, *et al.*<sup>(41)</sup> utilizaron la combinación de birinapant con carboplatino para aumentar la muerte celular inducida por carboplatino en células de CO resistentes al platino en modelos *in vitro* e *in vivo*. Los resultados demostraron que la coterapia fue eficaz para atacar un subconjunto de líneas celulares de CO y tumores de ovario de pacientes resistentes al platino.

DEBIO 1143 (Xevinapant) es también un mimético de SMAC activo por vía oral dirigido a cIAP1, cIAP2 y XIAP. Thibault, *et al.*<sup>(42)</sup> demostraron que xevinapant es capaz de restaurar la sensibilidad al carboplatino en las células de CO. En las líneas celulares resistentes al platino A2780R y SKOV-3, la combinación de carboplatino/xevinapant resultó en un aumento en el número de células apoptóticas tempranas en comparación con el tratamiento de monoterapia. En este estudio se demostró, además, que xevinapant induce necroptosis en células ováricas en que la apoptosis está bloqueada por el inhibidor de caspasa Z-Vad. Por tanto, el descubrimiento de esta combinación sinérgica, que es eficaz incluso cuando se bloquea la apoptosis, tiene implicaciones importantes para el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento.

### Inducción de la angiogénesis

La angiogénesis es un proceso dinámico estrictamente controlado que ocurre principalmente en el desarrollo del embrión, durante la cicatrización de heridas y en respuesta a la ovulación. Sin embargo, puede activarse de forma aberrante durante muchas condiciones patológicas, dentro de las que se encuentra el cáncer.<sup>(43)</sup>



Un actor clave en el desarrollo de la red vascular patológica del tumor es el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y su vía de señalización. En el CO, la hipoxia induce la transcripción del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF-R) en las células endoteliales, con la consiguiente unión de VEGF. Entonces, la sobreexpresión de este receptor posee un valor pronóstico al estar relacionada con el grado del tumor, el estado de la enfermedad y la supervivencia de los pacientes. Elevados niveles VEGF inhiben el tráfico de células T hacia el microambiente tumoral y aumentan la expresión del ligando Fas en las células endoteliales aberrantes del tumor, provocando la apoptosis de las células T.

Asimismo promueven la expansión de subconjuntos de células inmunitarias inhibitorias, incluidas las células T reguladoras y las células supresoras derivadas de mieloides, lo que provoca un microambiente tumoral inherentemente inmunosupresor; y, además, al aumentar la permeabilidad vascular dentro del peritoneo, el VEGF es responsable de la formación de líquido ascítico en pacientes con CO. En consecuencia, la inhibición de la angiogénesis patológica es una de las nuevas opciones terapéuticas ampliamente probadas en el tratamiento del CO.<sup>(43)</sup>

Bevacizumab es un AcM humanizado recombinante anti-VEGF-A. Se ha demostrado que este AcM conduce a la normalización de la vasculatura tumoral y la reducción de la presión tumoral intersticial, mejorando así la eficacia de la terapia estándar. Dicho esto, los ensayos GOG-0218 e ICON7 demostraron que el uso de bevacizumab como mantenimiento después de la quimioterapia estándar prolonga la mediana de SLP en pacientes con CEO avanzado. En el ensayo aleatorizado multicéntrico ANTHALYA de fase II destinado a evaluar la seguridad y eficacia de bevacizumab en un entorno neoadyuvante en pacientes con CO avanzado inicialmente no reseccable, se demostró que la tasa de resección completa fue significativamente mayor en un grupo que recibió bevacizumab adicional. Además, bevacizumab se ha probado en terapias combinadas con inhibidores de los puntos de control inmunitario.

En este sentido, Zsiros, *et al.*<sup>(43)</sup> realizaron un ensayo clínico no aleatorizado de fase II para evaluar la seguridad y el efecto sinérgico de la terapia anti-PD1 y antiangiogénica con ciclofosfamida metronómica, al combinar pembrolizumab, bevacizumab y ciclofosfamida oral en pacientes con CO recurrente. El tratamiento fue bien tolerado y demostró un beneficio clínico en el 95 %, y respuestas duraderas al tratamiento (>12 meses) en el 25 % de las pacientes.<sup>(14)</sup>

Otro inhibidor antiangiogénico, en este caso de la actividad tirosina quinasa del VEGF-R, es cediranib. En el ensayo ICON6 se evaluó la actividad y seguridad de este compuesto combinado a la quimioterapia basada en platino seguida de cediranib de mantenimiento, observándose una mediana de SLP de 11 meses, mientras que en un grupo tratado con cediranib combinado con quimioterapia y luego mantenimiento con placebo la mediana de SLP fue de 9,9 meses. Sin embargo, este inhibidor tiene asociados distintos efectos tóxicos, como neutropenia e hipertensión.<sup>(15)</sup>

Recientes estudios también evaluaron la combinación de la terapia antiangiogénica con los inhibidores PARP, demostrándose en un estudio que comparó el efecto de cediranib y olaparib con olaparib solo, que la terapia sinérgica aumenta la SLP en mujeres con CO recurrente sensible al platino. Sin embargo, en el ensayo BAROCCO se probó que la combinación de cediranib y olaparib no es superior a la quimioterapia en términos de SLP en pacientes con CO resistentes al platino muy pretratadas; pero a pesar de ello, este doblete oral es activo y puede ofrecer una opción para la población difícil de tratar sin recurrir a la quimioterapia.<sup>(44)</sup>

Además de las estrategias terapéuticas actuales utilizadas en la inhibición de la unión de VEGF a su receptor, también se estudian otras vías implicadas en la angiogénesis. Un ejemplo de ello es la unión de la angiopoyetina 1 y 2 (Ang1/2) al receptor Tie-2, que conlleva a la estimulación de la proliferación, motilidad y supervivencia de las células endoteliales; por el cual, un estudio desarrolló una proteína de fusión que se une selectivamente a Ang1/2, evitando la señalización a través de Tie-2: trebananib.

Trebananib, en los ensayos clínicos NCT00479817 y TRINOVA-1, demostró en mujeres con cáncer peritoneal primario recurrente parcialmente sensible o resistente al platino, una SLP prolongada combinado con paclitaxel semanal.<sup>(15)</sup>

Principales terapias dirigidas en el tratamiento del cáncer de ovario

CD/CH	Fármaco	Efecto	Ensayos Clínicos	Productor
Inestabilidad del genoma	Olaparib*	Inhibidor de PARP-1 y PARP-2	Completado (monoterapia de mantenimiento – CO Rec SP)	AstraZeneca y Merck & Co.
	Niraparib*	Inhibidor de PARP-1 y PARP-2	Completado (mantenimiento – CO Rec SP) / Fase IV (mantenimiento – CEO-SAG Rec SP)	Janssen, Merck & Co y GlaxoSmithKline
	Rucaparib*	Inhibidor de PARP-1 y PARP-2	Fase III (mantenimiento – CO SP) / Fase III (combinación de mantenimiento – CO SP)	Clovis Oncology
	Pamiparib* <sup>(45)</sup>	Inhibidor de PARP-1 y PARP-2	Fase III (mantenimiento – CO Rec SP)	BeiGene
	Fluzoparib* <sup>(46)</sup>	Inhibidor de PARP-1	Fase III (mantenimiento – CO Rec SP) / Fase II (combinación de mantenimiento – COA, CEO-SAG, CEO-E)	Jiangsu Hengrui Pharmaceuticals Co.
	Decitabina	Hipometilación por inhibición de ADN metiltransferasa	Fase II/III (combinación de primera línea – COA) / Fase II (combinación – CO Rec RP) / Fase I (CO Rec, CO RefP)	Janssen-Cilag y Otsuka Pharmaceutical
	Mirvetuximab soravtansine*	AcM anti FR $\alpha$ conjugado a inhibidor de	Fase III (CEO-SAG RP) / Fase III (combinación de mantenimiento – CO Rec SP)	ImmunoGen

Aumento de la señalización proliferativa		polimerización microtúbulos DM4		
	Upifitamab rilsodotin	AcM anti NaPi2b conjugado a inhibidor de polimerización de microtúbulos AF-HPA	Fase III (mantenimiento – CEO-SAG Rec SP)	Mersana Therapeutics Inc.
	Farletuzumab	AcM anti FR $\alpha$	*Fase III (combinación – CO Rec SP) / Fase II (combinación – CO SP)	Eisai Inc.
	Temsirolimus	Inhibidor de mTOR	Fase II (CO Rec, CO RefP) / Fase II (combinación de primera línea – COA)	Pfizer
	Everolimus	Inhibidor del complejo proteico mTORC1	Fase II / Fase III (combinación – CO Rec RP)	Abbott Laboratories y Novartis
	Selumetinib	Inhibidor de MEK1/2	Fase II (solo y/o combinación – CO mutado en la vía RAS Rec)	AstraZeneca
	Pimasertib	Inhibidor de MEK1/2	Fase II (solo y/o combinación – CEO-SBG irsecable Rec)	Day One Biopharmaceuticals , Merck Serono y Sanofi
Evasión de supresores de crecimiento	Ganetespib	Inhibidor de Hsp90	Fase II (combinación – CO SP)	Aldeyra Therapeutics y Synta Pharmaceuticals
	ALT-801	Inducción de respuesta inmune anti p53 a través de IL-2	Fase I (COA)	Altor BioScience Corporation
Evasión de la destrucción inmunológica	Ipilimumab	AcM (IgG1) anti CTL-4	Fase II/III (combinación – COA) / Fase II (monoterapia – CO Rec SP)	Bristol-Myers Squibb
	Tremelimumab	AcM (IgG2) anti CTL-4	Fase II (combinación – COA, CO Rec, CO Rec RP, CO RefP)	AstraZeneca y Pfizer
	Pembrolizumab	AcM (IgG4) anti PD-L1	Fase III (combinación – CO Rec RP)	Merck & Co.
	Nivolumab	AcM (IgG4) anti PD-L1	Fase III (combinación de mantenimiento – CO SP)	Ono Pharmaceuticals y Bristol-Myers Squibb
	Trabedersen	Inhibidor de síntesis de TGF- $\beta$ 2	Sin ensayos clínicos	Autotelic Inc. Y Oncotelic Therapeutics
	Navitoclax	Inducción de apoptosis por inhibición de Bcl-2, Bcl-XL y Bcl-w	Fase II (CO Rec RP, CO Rec RefP)	AbbVie
	Birinapant	Inducción de apoptosis por	*Fase II (COA) / Fase I/II (combinación – CEO-SAG	Medivir AB

Resistencia a la muerte celular		inhibición de IAP	Rec)	
	Xevinapant	Inducción de apoptosis por inhibición de IAP	Fase II (combinación – COA)	Debiopharm y Merck & Co
Inducción de la angiogénesis	Bevacizumab*	AcM anti VEGF-A	Fase IV (primera línea – COA) / Fase IV (combinación)	Genentech y Roche Holding AG
	Cediranib	Inhibidor de la actividad tirosina quinasa de VEGF-R	Fase III (solo y/o combinación de mantenimiento – CO Rec SP, CO Rec RP, CO Rec RefP)	AstraZeneca
	Trebananib	Inhibición de angiogénesis por unión de proteína de fusión a Ang1/2	*Fase III (combinación de primera línea – COA) / Fase III (combinación – CO Rec SP, CO Rec RP)	Amgen Inc.

CD/CH: Capacidades distintivas y características habilitadoras de las células tumorales. COA: cáncer de ovario avanzado. Rec: recurrente. SP: sensible al platino. RP: resistente al platino. RefP: refractario al platino. Medicamentos\*: en comercialización para el tratamiento del CO. Ensayos clínicos\*: terminado antes de tiempo por decisión de los investigadores.

## Tratamiento del cáncer de ovario en Cuba

Cuba sigue la línea de tratamiento estándar del CO basada en la integración de la cirugía y la quimioterapia. De esta forma, la cirugía citorreductiva primaria es la piedra angular en el tratamiento del CO y su mayor factor pronóstico, mientras que la quimioterapia es utilizada en dos escenarios en el manejo de esta enfermedad: primero, como tratamiento adyuvante que sigue a la cirugía y, segundo, como tratamiento neoadyuvante o primario en esas pacientes para las que la cirugía no es aconsejable dada la comorbilidad significativa o por una enfermedad extensamente diseminada.

Actualmente, en este país se estudian algunos medicamentos para el tratamiento del CO. Oncoxin®-Viusid® es un suplemento nutricional producido por Laboratorios Catalysis S.L, que se estudia en el Instituto de Oncología y Radiobiología (INOR). Este se compone por varios antioxidantes, entre los cuales destaca el galato de epigallocatequina, un polifenol presente en el extracto de té verde con propiedades anticancerígenas. Sus efectos incluyen: la inhibición del factor de necrosis tumoral (TNF) y potenciación del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas, que regula los genes antiapoptóticos e inhibe la expresión de la ciclooxigenasa 2; bloqueo de la transducción de señal del factor de crecimiento e inhibición de la enzima uroquinasa, que estimula la proliferación del tumor, invasión tumoral, angiogénesis y metástasis; y restaura la apoptosis celular al inducir la expresión de la proteína X asociada a Bcl-2.

En el ensayo clínico de fase II realizado en INOR, se demostró que la administración del fármaco como adyuvante de la quimioterapia basada en carboplatino/paclitaxel en pacientes con CO metastásico o epitelial avanzado parece mejorar la tolerancia a la quimioterapia. Además, mostró un buen perfil de seguridad y mejoró la calidad de vida, lo que posibilita posteriores sobre los beneficios de la terapia neoadyuvante con Oncoxin®-Viusid® en ensayos clínicos de fase III.<sup>(47)</sup>



CIGB-247 es una vacuna para la terapia del cáncer desarrollada en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), que utiliza una molécula recombinante representativa de la isoforma 121 del VEGF como antígeno y el adyuvante VSSP de origen bacteriano. En los ensayos clínicos de fase I (CENTAURO y CENTAURO-2) y Programa de Uso Compasional, se demostró que la repuesta de anticuerpos bloquea la interacción entre el VEGF y los receptores VEGFR2 y VEGFR1, y que el tratamiento es seguro e inmunogénico en pacientes con cáncer avanzado. Debido a que la vacuna demostró potencial aplicación terapéutica para el CO, posterior a estos ensayos se comenzó el estudio clínico de fase II/III CENTAURO-4 en pacientes con CEO avanzado.<sup>(48)</sup>

Además, la vacuna racotumomab-alúmina (Vaxira<sup>®</sup>) producida por el Centro de Inmunología Molecular (CIM), compuesta por un anticuerpo monoclonal antiidiotipo murino de tipo gamma que induce específicamente una respuesta de anticuerpos contra el gangliósido NeuGcGM3 que se sobreexpresa en varios tumores sólidos, tuvo su aprobación para comprobar en el ensayo clínico RPCEC00000199 la eficacia y seguridad de la vacuna en el tratamiento de mantenimiento del CEO recurrente sensible al platino.<sup>(49)</sup>

### Perspectivas futuras

El CO aún no posee tratamientos que aseguren un aumento significativo de la tasa de supervivencia general. Sin embargo, en la actualidad existen múltiples opciones terapéuticas. Entre ellas, la elección de la mejor opción de tratamiento dependerá de disímiles factores que incluyen tipo histológico y etapa de cáncer que presente cada individuo. En este sentido, el enfoque de las terapias dirigidas representa una alternativa más específica y eficiente en comparación con los tratamientos convencionales como la quimioterapia y radioterapia. Además, permiten una mayor precisión en el tratamiento, ya que pueden ajustarse a las características y necesidades de cada paciente.

Si bien todas las estrategias dirigidas hacia las propiedades capacitantes y características habilitadoras constituyen dianas prometedoras en el tratamiento del CO, hasta este momento solo existen resultados en la clínica de los fármacos dirigidos contra la inestabilidad del genoma, aumento de la señal proliferativa e inducción de angiogénesis, donde los inhibidores de PARP, MEK y VEGF demostraron una SLP significativamente más prolongada. Sin embargo, muchas de las posibles estrategias terapéuticas entre las que se podría esperar resultados aún más notorios, actualmente no poseen éxitos en la clínica debido a las múltiples limitaciones que conlleva el diseño de fármacos eficientes.

Cabe señalar que una de las vías más atractivas para el tratamiento del CO es a través de las terapias génicas contra las disímiles mutaciones en TP53 y restauración de la funcionalidad de p53, los cuales tienen mutaciones hasta de aproximadamente el 95 % de los casos de CEO-SAG. Esto se debe a que p53 como factor de transcripción conforma la expresión de genes que promueven múltiples funciones, como: la detención del ciclo celular, apoptosis, reparación del ADN; e independientemente de los mecanismos de transcripción, ejerce efectos antiproliferativos. Además, la pérdida de la función p53 provoca efectos celulares no autonómicos en el microambiente inmunitario del tumor, lo que permite la evasión de la destrucción inmunológica. Por tanto, producto a los múltiples efectos contra las



propiedades capacitantes y características habilitadoras tumorales que trae consigo la restauración de la funcionalidad de p53, se espera que como estrategia terapéutica el estudio de nuevos enfoques obtenga resultados contundentes en el tratamiento del CO.

A pesar de llevar casi tres décadas los estudios para desarrollar terapias basadas en p53, la adquisición de los nuevos conocimientos, mejor comprensión de los mecanismos de acción y el progreso en el diseño de fármacos de los últimos años incrementa cada vez más la posibilidad de utilización de esta vía como tratamiento. Un ejemplo de ello es la reciente hipótesis de la utilización de CRISPR/Cas9 para la edición de bases de TP53 mutados, la cual despertó un gran entusiasmo en la comunidad científica como posible opción del tratamiento del cáncer. Por tanto, la terapia génica vía p53 constituye una diana potencial a las que se deberían dirigir las futuras investigaciones.<sup>(50)</sup>

## CONSIDERACIONES FINALES

Actualmente existen disímiles opciones de tratamiento del CO, las cuales se dirigen tanto a modificaciones de los enfoques convencionales como a la adición al tratamiento estándar de nuevos fármacos dirigidos. Clínicamente, se observó una SLP significativamente más prolongada con el uso único de inhibidores de PARP, MEK, VEGF. Sin embargo, la eficacia clínica de los agentes dirigidos todavía está restringida a subtipos moleculares específicos y ningún ensayo ilustra un beneficio en la supervivencia general. La exploración de nuevos objetivos farmacológicos o la combinación de agentes biológicos factibles son muy prometedores para mejorar los resultados en el tratamiento del CO. Se requieren estudios adicionales centrados en investigar la diafonía entre las vías celulares dentro del microambiente tumoral y su respuesta a los fármacos para mejorar la comprensión de los mecanismos adoptados por las células cancerosas en el desarrollo de resistencia a los medicamentos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Seyfried TN, Shelton LM. Cancer as a metabolic disease. *Nutr Metab (Lond)* [Internet]. 2010 [citado 22 Feb 2023]; 7(1):7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1743-7075-7-7>
2. Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *Int J Womens Health* [Internet]. 2019 [citado 22 Feb 2023]; 11:287-99. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/IJWH.S197604>
3. Novoa-Vargas A. Historia natural del cáncer de ovario. *Ginecol Obstet Mex* [Internet]. 2014 [citado 22 Feb 2023]; 82(09):613-22. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=52473>
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021 [citado 22 Feb 2023]; 71(3):209-49. DOI: <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21660>
5. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de la Salud. Anuario Estadístico de Salud 2021 [Internet]. La Habana: Ministerio de



- Salud Pública; 2022 [citado 21 Abr 2023]. Disponible en: <https://temas.sld.cu/estadisticassalud/>
6. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* [Internet]. 2000 [citado 22 Feb 2023]; 100(1):57-70. Disponible en: [https://www.cell.com/fulltext/S0092-8674\(00\)81683-9?fbclid=IwAR0F\\_uCcj4O8k6YFd1jNj7K5HXbc3\\_8sB42NgSE-PcD8Ekg94mOcWpmJWcM](https://www.cell.com/fulltext/S0092-8674(00)81683-9?fbclid=IwAR0F_uCcj4O8k6YFd1jNj7K5HXbc3_8sB42NgSE-PcD8Ekg94mOcWpmJWcM)
  7. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* [Internet]. 2011 [citado 22 Feb 2023]; 144(5):646-74. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867411001279>
  8. Hanahan D. Hallmarks of cancer: New dimensions. *Cancer Discov* [Internet]. 2022 [citado 22 Feb 2023]; 12(1):31-46. Disponible en: <https://aacrjournals.org/cancerdiscovery/article/12/1/31/675608/Hallmarks-of-Cancer-New-DimensionsHallmarks-of>
  9. Meinhold-Heerlein I, Hauptmann S. The heterogeneity of ovarian cancer. *Arch Gyn Obst* [Internet]. 2014 [citado 22 Feb 2023]; 289(2):237-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-013-3114-3>
  10. Ghoneum A, Afify H, Salih Z, Kelly M, Said N. Role of tumor microenvironment in the pathobiology of ovarian cancer: Insights and therapeutic opportunities. *Cancer Med* [Internet]. 2018 [citado 22 Feb 2023]; 7(10):5047-56. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/cam4.1741>
  11. Mota A, S Oltra S, Moreno-Bueno G. Insight updating of the molecular hallmarks in ovarian carcinoma. *EJC Suppl* [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2023]; 15:16-26. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359634919300011>
  12. Rendi MH. Epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: Histopathology [Internet]. UpToDate. 2022 [citado 22 Feb 2023]. Disponible en: [https://www.medilib.ir/uptodate/show/324\\_1](https://www.medilib.ir/uptodate/show/324_1)
  13. Gong X, Chi H, Strohmer DF, Teichmann AT, Xia Z, Wang Q. Exosomes: A potential tool for immunotherapy of ovarian cancer. *Front Immunol* [Internet]. 2022 [citado 29 Abr 2023]; 13:1089410. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.1089410>
  14. Chandra A, Pius C, Nabeel M, Nair M, Vishwanatha JK, Ahmad S, *et al.* Ovarian cancer: Current status and strategies for improving therapeutic outcomes. *Cancer Med* [Internet]. 2019 [citado 22 Feb 2023]; 8(16):7018-31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/cam4.2560>
  15. Cortez AJ, Tudrej P, Kujawa KA, Lisowska KM. Advances in ovarian cancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* [Internet]. 2018 [citado 22 Feb 2023]; 81(1):17-38. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00280-017-3501-8>
  16. Basta A, Bidziński M, Bieńkiewicz A, Blecharz P, Bodnar L, Jach R, *et al.* Recommendation of the Polish Society of Oncological Gynaecology on the diagnosis and treatment of epithelial ovarian cancer. *Oncol Clin Pract* [Internet]. 2015 [citado 22 Feb 2023]; 11(5):233-43. Disponible en: [https://journals.viamedica.pl/oncology\\_in\\_clinical\\_practice/article/view/44800/36018](https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice/article/view/44800/36018)
  17. Guo T, Dong X, Xie S, Zhang L, Zeng P, Zhang L. Cellular mechanism of gene mutations and potential therapeutic targets in ovarian cancer. *Cancer Manag Res* [Internet]. 2021 [citado 22 Feb 2023]; 13:3081-100. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/CMAR.S292992>
  18. Mirza MR, Coleman RL, González-Martín A, Moore KN, Colombo N, Ray-Coquard I, *et al.* The forefront of ovarian cancer therapy:



- update on PARP inhibitors. *Ann Oncol* [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2023]; 31(9):1148-59. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753420398914>
19. Gershenson DM. Ovarian germ cell tumors: Pathology, epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. *www.medilib.ir*. 2022 [citado 22 Feb 2023]. Disponible en: <https://www.medilib.ir/uptodate/show/3236>
20. Esim O, Hascicek C, Gedik ME, Gunaydin G, Dogan AL. Carboplatin and decitabine loaded lipid-coated albumin nanoparticles for an efficient treatment of platinum-resistant ovarian cancer. *J Drug Deliv Sci Technol* [Internet]. 2022 [citado 29 Abr 2023]; 76(103801):103801. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1773224722007122>
21. Akter S, Rahman MA, Hasan MN, Akhter H, Noor P, Islam R, *et al*. Recent advances in ovarian cancer: Therapeutic strategies, potential biomarkers, and technological improvements. *Cells* [Internet]. 2022 [citado 22 Feb 2023]; 11(4):650. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2073-4409/11/4/650>
22. Cheung A, Bax HJ, Josephs DH, Ilieva KM, Pellizzari G, Opzoomer J, *et al*. Targeting folate receptor alpha for cancer treatment. *Oncotarget* [Internet]. 2016 [citado 22 Feb 2023]; 7(32):52553-74. DOI: <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.9651>
23. Sato S, Itamochi H. Profile of farletuzumab and its potential in the treatment of solid tumors. *Onco Targets Ther* [Internet]. 2016 [citado 22 Feb 2023]; 9:1181-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/OTT.S98242>
24. Matulonis UA, Lorusso D, Oaknin A, Pignata S, Dean A, Denys H, *et al*. Efficacy and safety of mirvetuximab soravtansine in patients with platinum-resistant ovarian cancer with high folate receptor alpha expression: Results from the SORAYA study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2023 [citado 29 Abr 2023]; 41(13):2436-45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.22.01900>
25. Richardson D, Hamilton E, Barve M, Anderson C, Taylor S, Lakhani N, *et al*. Updated results from the phase 1 expansion study of upifitamab rilsodotin (UpRi; XMT-1536), a NaPi2b-directed dolaflexin antibody drug conjugate (ADC) in ovarian cancer (076). *Gyn Oncol* [Internet]. 2022 [citado 29 Abr 2023]; 166:S48. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0090-8258\(22\)01294-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0090-8258(22)01294-x)
26. Mabuchi S, Kuroda H, Takahashi R, Sasano T. The PI3K/AKT/mTOR pathway as a therapeutic target in ovarian cancer. *Gyn Oncol* [Internet]. 2015 [citado 22 Feb 2023]; 137(1):173-9. Disponible en: [https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258\(15\)00606-X/fulltext](https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258(15)00606-X/fulltext)
27. Ediriweera MK, Tennekoon KH, Samarakoon SR. Role of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in ovarian cancer: Biological and therapeutic significance. *Semin Cancer Biol* [Internet]. 2019 [citado 22 Feb 2023]; 59:147-60. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044579X18301779>
28. Janku F, Yap TA, Meric-Bernstam F. Targeting the PI3K pathway in cancer: are we making headway? *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2018 [citado 22 Feb 2023]; 15(5):273-91. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrclinonc.2018.28>
29. Rinne N, Christie EL, Ardasheva A, Kwok CH, Demchenko N, Low C, *et al*. Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in epithelial ovarian cancer, therapeutic treatment options for platinum-resistant ovarian cancer. *Canc Drug Resist* [Internet]. 2021



- [citado 22 Feb 2023]; 4(3):573-95. Disponible en: <https://cdrjournal.com/article/view/3993>
30. Farley J, Brady WE, Vathipadiekal V, Lankes HA, Coleman R, Morgan MA, *et al.* Selumetinib in women with recurrent low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum: an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2013 [citado 22 Feb 2023]; 14(2):134-40. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204512705727>
31. Arend RC, Davis AM, Chomiczewski P, O'Malley DM, Provencher D, Vergote I, *et al.* EMR 20006-012: A phase II randomized double-blind placebo controlled trial comparing the combination of pimasertib (MEK inhibitor) with SAR245409 (PI3K inhibitor) to pimasertib alone in patients with previously treated unresectable borderline or low grade ovarian cancer. *Gyn Oncol* [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2023]; 156(2):301-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S009082581931786X>
32. Zhang Y, Cao L, Nguyen D, Lu H. TP53 mutations in epithelial ovarian cancer. *Transl Cancer Res* [Internet]. 2016 [citado 22 Feb 2023]; 5(6):650-63. DOI: <http://dx.doi.org/10.21037/tcr.2016.08.40>
33. Ray-Coquard I, Braicu I, Berger R, Mahner S, Sehouli J, Pujade-Lauraine E, *et al.* Part I of GANNET53: A European multicenter phase I/II trial of the Hsp90 inhibitor ganetespib combined with weekly paclitaxel in women with high-grade, platinum-resistant epithelial ovarian cancer-A study of the GANNET53 consortium. *Front Oncol* [Internet]. 2019 [citado 22 Feb 2023]; 9:832. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2019.00832>
34. Fan CA, Reader J, Roque DM. Review of immune therapies targeting ovarian cancer. *Curr Treat Options Oncol* [Internet]. 2018 [citado 22 Feb 2023]; 19(12):74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11864-018-0584-3>
35. Maiorano BA, Maiorano MFP, Lorusso D, Maiello E. Ovarian cancer in the era of immune checkpoint inhibitors: State of the art and future perspectives. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 [citado 22 Feb 2023]; 13(17):4438. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/17/4438/htm>
36. Matulonis UA, Shapira-Frommer R, Santin AD, Lisyanskaya AS, Pignata S, Vergote I, *et al.* Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer: results from the phase II KEYNOTE-100 study. *Ann Oncol* [Internet]. 2019 [citado 22 Feb 2023]; 30(7):1080-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419312414>
37. Zamarin D, Burger RA, Sill MW, Powell DJ Jr, Lankes HA, Feldman MD, *et al.* Randomized phase II trial of nivolumab versus nivolumab and ipilimumab for recurrent or persistent ovarian cancer: An NRG oncology study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2023]; 38(16):1814-23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.19.02059>
38. Roane BM, Arend RC, Birrer MJ. Review: Targeting the transforming Growth Factor-beta pathway in ovarian cancer. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2019 [citado 22 Feb 2023]; 11(5):668. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/11/5/668/htm>
39. Binju M, Amaya-Padilla MA, Wan G, Gunosewoyo H, Suryo Rahmanto Y, Yu Y. Therapeutic inducers of apoptosis in ovarian cancer. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2019 [citado 22 Feb 2023]; 11(11):1786. Disponible en:



<https://www.mdpi.com/2072-6694/11/11/1786/htm>

40. Joly F, Fabbro M, Follana P, Lequesne J, Medioni J, Lesoin A, *et al.* A phase II study of Navitoclax (ABT-263) as single agent in women heavily pretreated for recurrent epithelial ovarian cancer: The MONAVI - GINECO study. *Gyn Oncol* [Internet]. 2022 [citado 22 Feb 2023]; 165(1):30-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825822000488>
41. Singh T, Neal A, Dibernardo G, Raheseparian N, Moatamed NA, Memarzadeh S. Efficacy of birinapant in combination with carboplatin in targeting platinum-resistant epithelial ovarian cancers. *Int J Oncol* [Internet]. 2022 [citado 22 Feb 2023]; 60(3):1-11. Disponible en: <https://www.spandidos-publications.com/ijo/60/3/35>
42. Thibault B, Genre L, Le Naour A, Broca C, Mery E, Vuagniaux G, *et al.* DEBIO 1143, an IAP inhibitor, reverses carboplatin resistance in ovarian cancer cells and triggers apoptotic or necroptotic cell death. *Sci Rep* [Internet]. 2018 [citado 22 Feb 2023]; 8(1):17862. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-35860-z>
43. Zsiros E, Lynam S, Attwood KM, Wang C, Chilakapati S, Gomez EC, *et al.* Efficacy and safety of pembrolizumab in combination with bevacizumab and oral metronomic cyclophosphamide in the treatment of recurrent ovarian cancer: A phase 2 nonrandomized clinical trial: A phase 2 nonrandomized clinical trial. *JAMA Oncol* [Internet]. 2021 [citado 22 Feb 2023]; 7(1):78-85. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33211063/>
44. Colombo N, Tomao F, Benedetti Panici P, Nicoletto MO, Tognon G, Bologna A, *et al.* Randomized phase II trial of weekly paclitaxel vs. cediranib-olaparib (continuous or intermittent schedule) in platinum-resistant high-grade epithelial ovarian cancer. *Gyn Oncol* [Internet]. 2022 [citado 22 Feb 2023]; 164(3):505-13. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825822000233>
45. Wang H, Ren B, Liu Y, Jiang B, Guo Y, Wei M, *et al.* Discovery of pamiparib (BGB-290), a potent and selective poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor in clinical development. *J Med Chem* [Internet]. 2020 [citado 29 Abr 023]; 63(24):15541–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01346>
46. Sun X, Chen W, Qu X, Chen Y. Case Report: Fluzoparib for multiple lines of chemotherapy refractory in metastatic cutaneous squamous cell carcinoma with BRCA2 pathogenic mutation. *Front Pharmacol* [Internet]. 2022 [citado 29 Abr 2023]; 13:968060. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2022.968060>
47. Miguel KL, Ávila DRM, Pérez LÁ, Rabasa GM, Lambert AL, Noa RE, *et al.* The administration of ocoxin increases the quality of life of patients with advanced epithelial or metastatic ovarian cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *J Cancer Ther* [Internet]. 2022 [citado 6 Mayo 2023]; 13(09):561-84. Disponible en: <https://www.scirp.org/journal/paperinformation.aspx?paperid=119757>
48. Ramírez JS, Díaz YM, Romero MB, Bernal FH, Ávila MA, Gavilondo Cowley JV, *et al.* Novel contributions to the study of immunological effectors induced by the specific active immunotherapy CIGB-247. *Biotecnol Apl* [Internet]. 2022 [citado 6 Mayo 2023]; 39(1):1501-7. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=106746>



- 49.Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos. Racotumomab-alumina en cancer de ovario recurrente platino sensible [Internet]. La Habana: RPCEC; 2007 Jul [citado 6 Mayo 2023]. Disponible en: <https://rpcec.sld.cu/ensayos/RPCEC0000019-9-Sp>
- 50.Hassin O, Oren M. Drugging p53 in cancer: one protein, many targets. Nat Rev Drug Discov [Internet]. 2023 [citado 6 Mayo 2023]; 22(2):127-44. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41573-022-00571-8>

**Declaración de conflicto de intereses:**

Los autores no declaran conflictos de intereses.

**Contribución de los autores:**

*Conceptualización:* Carmita Lemus-Valdés, Alejandro Padrón-Albertus.

*Curación de datos:* Carmita Lemus-Valdés, Alejandro Padrón-Albertus.

*Análisis formal:* Carmita Lemus-Valdés, Alejandro Padrón-Albertus.

*Investigación:* Carmita Lemus-Valdés, Alejandro Padrón-Albertus.

*Metodología:* Carmita Lemus-Valdés, Alejandro Padrón-Albertus.

*Supervisión:* Carmita Lemus-Valdés, Alejandro Padrón-Albertus.

*Visualización:* Carmita Lemus-Valdés, Alejandro Padrón-Albertus.

*Redacción-borrador original:* Carmita Lemus-Valdés, Alejandro Padrón-Albertus.

*Redacción-revisión y edición:* Carmita Lemus-Valdés, Alejandro Padrón-Albertus.

**Financiación:**

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

